

Indikácie a použitie nádorových markerov v klinickej praxi

MUDr. Silvia Kutišová

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Bratislava

Onkomarkery sú substancie prítomné v organizme v dôsledku vzniku a vývoja malígneho procesu. Sú produkované nádorovými bunkami alebo normálnymi bunkami organizmu ako metabolická alebo imunologická odpoveď na prítomnosť nádoru. Tieto substancie môžu z patologicky zmenených tkanív prenikáť do telových tekutín, v ktorých môžeme stanoviť ich koncentráciu, najčastejšie imunochemickými metódami. Žiaden z onkomarkerov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, nemá 100 % senzitivitu a špecificitu. Zvýšenú koncentráciu nádorových markerov môžeme stanoviť aj pri viacerých benígnych ochoreniach, ale aj u zdravých ľudí. To znamená, že nie sú jednoznačným dôkazom prítomnosti malignity v organizme. Taktiež normálne hladiny nevyklúčujú prítomnosť malígneho procesu. Koncentrácie sú závislé aj od použitej metódy, takže výsledky pacientov stanovené rôznymi metódami nie je možné porovnávať, lebo by mohlo dôjsť k chybným interpretáciám.

Kľúčové slová: senzitivita, špecificita, biologický polčas, staging, lysis fenomén, remisia, relaps, cut off

Indications and use of tumor markers in clinical practice

Tumor markers are substances present in the body due to the malignant process. They are produced by tumor cells and normal cells of the body as metabolic or immunological response to the presence of the tumor. These substances can penetrate from pathologically altered tissue into the body fluids. Their concentrations can be determined mostly by immunochemical methods. No one of oncomarkers which are currently be available does have 100 % sensitivity and specificity. However increased concentration of tumor markers can be found also in many benign diseases. Also normal levels of oncomarkers do not exclude the presence of malignancy. Reference values depend on the used method, so patients results determined by different methods cannot be compared.

Key words: sensitivity, specificity, half-life, staging, lysis phenomenon, remission, relapse, cut off

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 34–41

Možnosti klinického využitia

Skríning malignity

Vzhľadom na pomerne nízku senzitivitu (pravdepodobnosť pozitívneho testu u chorej osoby) a špecificitu (pravdepodobnosť negatívneho testu u zdravej osoby) nie je väčšina nádorových markerov vhodná u asymptomatických pacientov. U symptomatických pacientov alebo u skupín pacientov s vysokým rizikom vývoja nádorového ochorenia možno použiť niektoré onkomarkery (1):

- kalcitonín – príbuzní pacientov s medulárnym karcinómom štítnej žľazy
- AFP – pacienti s cirhózou pečene alebo po hepatitíde C, ktorí sú ohrození vznikom karcinómu pečene
- PSA – u mužov nad 50 rokov, skríning karcinómu prostaty
- CA 125 – u žien vo veku od 30 rokov s dokázanou mutáciou génu *BRCA 1* alebo u žien vo veku nad 35 rokov s pozitívnou rodinnou anamnézou karcinómu ovária

Diagnostika malignity

Na primárnu diagnostiku nie sú vhodné pre nízku senzitivitu a špecificitu. Z hľadiska diagnostického môžu byť onkomarkery nápomocné pri určení klinického štádia ochorenia (staging) a pri zisťovaní pôvodu malignity pri metastázach neznámeho pôvodu (2).

Určenie prognózy

Nie je hlavnou úlohou nádorových markerov. Určitý význam má (1):

- AFP, HCG – pri germinatívnych tumoroch
- CEA – kolorektálnych karcinómoch
- $\beta 2$ mikroglobulín – pri myelómoch

Sledovanie účinnosti terapie

Je hlavnou indikáciou na stanovenie onkomarkerov. Vzhľadom na rôzne biologické polčasy jednotlivých markerov je dôležité správne zvoliť intervaly odberov krvi tak, aby sa zachytil efekt terapie a nie iba „lysis fenomén“ (t. j. prudké zvýšenie koncentrácie markera v dôsledku rozpadu buniek po protinádorovej terapii (1).

Koncentrácie nádorových markerov by sa mali vyšetriť:

- a) pri určení diagnózy, pred nasadením prvej terapie
- b) po skončení terapie – najskôr o 3 – 4 týždne od skončenia terapie
- c) pri zmene terapie
- d) pri nejasnom priebehu ochorenia

Pravidelným určovaním hladín nádorových markerov počas liečby možno včas odhaliť prvé prejavy neúčinnosti terapie. Väčší dôraz treba dať na dynamiku zmien než na absolútnu výšku koncentrácií (2).

Sledovanie priebehu ochorenia

Je ďalšou indikáciou na stanovenie onkomarkerov. Analýza má prínos pri hodnotení remisie, relapsu, pri podozrení na reziduálny nádor. Vzostup koncentrácií onkomarkerov môže predchádzať klinickú diagnózu aj o niekoľko mesiacov. Nárast hladín v troch po sebe nasledujúcich odberoch u pacienta bez terapie treba považovať za podozrivý z recidívy. U pacienta v remisii treba brať do úvahy, že kompletná remisia nemôže byť hodnotená iba na základe zmien v hladinách nádorových markerov.

Pri jednotlivých onkomarkeroch je udávaná koncentrácia, pod ktorou leží väčšina hodnôt zdravých ľudí (diskriminačná hranica – cut off). Pri hodnotení koncentrácie platí, že hodnota menšia ako cut off nevylučuje prítomnosť nádorového ochorenia. Nenádorové ochorenia sú spravidla sprevádzané prechodným zvýšením koncentrácie onkomarkera, zatiaľ čo hladiny pri malígnom ochorení sú trvalé, prípadne sa zvyšujú, môžu dosahovať niekoľkonásobné hodnoty.

Klinický význam solubilných nádorových markerov vyšetrovaných v LD Medirex

CEA (karcinoembryonálny antigén)

Ide o glykoproteín s vysokým obsahom sacharidov v molekule. Fyziologicky je produkovaný embryonálnymi bunkami. V dospelosti je v malej miere produkovaný epitelovými bunkami črevnej sliznice, žalúdka a bronchov. Podieľa sa pravdepodobne na procese adhézie a metastázovaní buniek (1). Odporúča sa využívať ho na monitorovanie priebehu ochorenia a odpovede na liečbu pri karcinómoch tráviaceho traktu, prsníka, močového mechúra a obličiek, adenokarcinómov ženských pohlavných orgánov, pľúc. Pri benígnych ochoreniach, ako napríklad: cirhóza pečene, Crohnova choroba, črevné polypy hodnoty zvyčajne nepresahujú 10 ug/l (tabuľka 1). Mierne zvýšené hodnoty sa objavujú aj u fajčiarov (1).

CA 19-9

Je glykolipid, ktorý je syntetizovaný v epitelových štruktúrach pankreasu, žlčových cestách, žalúdka. Obsahuje determinanty ľudskej krvnej skupiny Lewis (a). Päť až desať percent populácie s konfiguráciou krvnej skupiny Lewis a/b negatív netvorí CA 19-9 (3). Preto to treba brať do úvahy pri interpretácii výsledkov. Jeho stanovenie sa využíva na monitorovanie efektu terapie pri kolorektálnych, cholangiocelulárnych karcinómoch, karcinómoch žalúdka a pankreasu. Nedá sa využiť na diagnostiku karcinómu pankreasu vo včasnom štádiu ochorenia pre nízku senzitivitu. Z benígnych ochorení zvýšené hodnoty pozorujeme pri cholestáze, pankreatitíde, chronickej hepatitíde (1) (tabuľka 1).

CA 72-4

Je to vysokomolekulový glykoproteín. Pri plode je typická jeho produkcia bunkami žalúdka, pažeráka a pankreasu. Odporúča sa využívať ho pri monitorovaní pacientov s karcinómom žalúdka, čreva, pankreasu, nádormi ovárií (mucinózne typy). Z benígnych ochorení môže byť zvýšený pri cirhóze pečene, akútnej pankreatitíde, vredovej chorobe žalúdka a pri zápalových ochoreniach gastrointestinálneho traktu (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Príklady nemalígnych ochorení alebo stavov, pri ktorých môžu byť zvýšené hladiny onkomarkerov

Nádorový marker	Nemalígne ochorenia	Iná príčina
AFP	cirhóza pečene; akútna a chronická hepatitída; zápalové procesy pľúc; obličiek; GIT	tehotenstvo
Chromogr. A	renálna insuficiencia; gastritída typu A; liečba inhibítormi protónovej pumpy	
CA 125	ovariálne cysty a zápaly; chron. choroby pečene; och. endometria; peritonitída	tehotenstvo
CA 15-3	cirhóza pečene; akútna hepatitída; reumatické ochorenia; benígne ochorenia prsníka	
CA 19-9	cirhóza pečene; cholelitiáza; chron. hepatitída; akútna a chron. pankreatitída; ochor. žlč. ciest	
CA 72-4	cirhóza pečene; akútna pankreatitída; vredová choroba žalúdka; zápalové ochorenia GIT-u	
CEA	zápalové ochorenia pečene; obličiek; cirhóza pečene; črevné polypy; m. Crohn	fajčenie
CYFRA 21-1	ochorenia urol. traktu; myómy; ovariálne cysty; infekcie, resp. traktu; astma	
FER	zápaly všeobecne; poruchy metabolizmu železa	
SCCA	zápaly pľúc; pečene; znížená funkcia obličiek; gynekologické ochorenia	
NSE	pľúcne a pečňové ochorenia	hemolýza séra
PSA	zápalové ochorenia prostaty; rektálne vyšetrenia; cystoskopia; transuretrálna biopsia	mechanické dráždenie a trauma prostaty
TK	respiračné vírusové infekcie; proliferačné procesy; herpetické infekcie; zápaly pľúc	
S 100	poškodenie mozgu; zlomeniny; zápaly	

CA 15-3

Ide o glykoproteín, je syntetizovaný v epitelových bunkách vývodov mliečnej žľazy, slinných žliaz, bronchov. Klinický význam má predovšetkým pri monitorovaní pacientov s malígnym karcinómom prsníka, pri ktorom jeho koncentrácie korelujú so štádiom ochorenia. Dynamika zmien po terapii obvykle koreluje s terapeutickým efektom. Zvýšenie CA 15-3 umožňuje predpovedať relaps ochorenia s predstihom niekoľkých mesiacov pred niektorými zobrazovacími metódami. Mierne zvýšenie môže byť prítomné aj pri niektorých benígnych ochoreniach prsníka, obličkových, pečňových a reumatických ochoreniach, fyziologicky aj v tehotenstve (tabuľka 1).

CA 125

Je vysokomolekulový glykoproteín, fyziologicky je produkovaný vo fetálnom období bunkami coelomového epitelu. V dospelosti môže byť v obmedzenom množstve produkovaný epitelovými bunkami vajcovodov, bronchov, endometria, cervixu, bunkami mezotelového pôvodu (pleura, perikard, peritoneum). Hodnoty u zdravých žien sú < 35 kIU/l (1). Existuje viacero faktorov, ktoré môžu ovplyvniť fyziologické hladiny CA 125 u zdravých žien. Viaceré štúdie ukázali, že zdravé ženy pred menopauzou majú vyššie sérové hladiny ako ženy po menopauze. K zmenám koncentrácie dochádza aj počas menštruačného cyklu a v tehotenstve, pričom najvyššie hodnoty sa vyskytujú v I. trimestri gravidity (4). Keďže má nízku senzitivitu (v I. štádiu nádorového ochorenia len asi 50 % pacientok má patologicky

zvýšenú hladinu), nie je vhodné ho využívať ako skriningové vyšetrenie v bežnej populácii žien (4). Výnimku tvorí skupina žien s rodinnou predispozíciou vzniku karcinómu ovária. Jeho stanovenie má význam hlavne pri monitorovaní liečby karcinómu ovária serózneho typu.

Nemalígne príčiny zvýšenia hladiny CA 125 môžu byť benígne ochorenia ovárií a endometria, myómy uteru, endometrióza, chronická salpingitída a iné. Z iných ako gynekologických ochorení sa zistili zvýšené hladiny u pacientok s cirhózou pečene, akútnou a chronickou pankreatitídou a pľúcny ochoreniami, hlavne ak dochádza aj k postihnutiu pleury (4) (tabuľka 1).

HE-4 (Human epididymal protein-4)

Jeho tvorba bola dokázaná v epiteli nadsemenníka, kde zohráva úlohu pri dozrievaní spermií ako inhibitor proteáz. Taktiež sa tvorí aj v epiteli respiračného traktu, tkanivách pohlavných orgánov a tkanive ovariálneho karcinómu (epitelové karcinómy) (6).

Karcinómy ovárií patria medzi veľmi časté príčiny úmrtí na onkologické ochorenia u žien, pretože sú diagnostikované často neskoro. Keďže CA 125 vykazuje vyššiu senzitivitu až v neskorších štádiách nádorového ochorenia, bola snaha nájsť taký onkomarker, ktorý by zachytil rozvoj karcinómu ovária v skoršom štádiu. Takýto sa javí HE-4. Aj samostatne má vyššiu senzitivitu ako CA 125. Ak sa vyšetrujú v kombinácii, senzitivita aj špecificita sa ešte zvyšuje.

Nárast hodnôt HE-4 možno využiť na sledovanie priebehu ochorenia a účinnosti terapie aj prípadného relapsu ochorenia. Na lepšie posúdenie, či ide o benígne alebo malígne proces na vaječníkoch, bol zavedený Algoritmus na odhad zhubného ochorenia vaječníkov – ROMA (Risk of Malignancy Algorithm). Výpočet berie do úvahy koncentrácie oboch nádorových markerov (CA 125 aj HE-4) a menopauzálny status ženy a odhadne riziko epitelového karcinómu ovária.

U premenopauzálnych žien predstavuje vysoké riziko nálezu epitelového karcinómu ovária, ak je ROMA index > 11,4 % a nízke riziko, ak je ROMA index < 11,4 %.

U postmenopauzálnych žien je vysoké riziko, ak je ROMA index > 29,9 % a nízke riziko < 29,9 %.

AFP (α-fetoproteín)

Je onkofetálny glykoproteín produkovaný v embryonálnom žltkovom vaku a fetálnej pečeni. V dospelom zdravom organizme je jeho produkcia obmedzená na minimum. V sére matky, kde sa dostáva prechodom cez placentu, je dôležitým ukazovateľom fyziologického vývoja tehotenstva. Významná je predovšetkým jeho transportná funkcia (1). Využíva sa na monitorovanie priebehu hepatocelulárneho karcinómu, pri ktorom je AFP markerom prvej voľby a na sledovanie pacientov s germinatívnymi tumorami testisov a ovárií (1). Nemalígnymi príčinami zvýšených hladín AFP môže byť akútna a chronická vírusová hepatitída, cirhóza pečene a tehotenstvo (tabuľka 1).

hCG (humánny choriový gonadotropín)

Ide o glykoproteín, ktorý je tvorený dvoma podjednotkami: α podjednotka je spoločná s hormónmi adenohipofýzy (LH, FSH, TSH) a β podjednotka je špecifická pre hCG. Tvorí sa v syncytiotrofoblaste placenty (3). Fyziologicky jeho hladina stúpa počas tehotenstva, pri ktorom sa po-

dieľa na vytváraní imunotolerancie matky voči plodu. Podobnú funkciu má pravdepodobne aj v nádorových bunkách (útlm imunitnej reakcie organizmu proti nádorovým bunkám) (5). hCG sa odporúča vyšetrovať pri germinatívnych tumoroch testisov (spolu s AFP), choriokarcinóme, pri mola hydantidosa. Stanovenie má význam pri zhodnotení štádia ochorenia, pri kontrole úspešnosti terapie a odhalení recidívy (1).

PSA (prostatický špecifický antigén)

Je glykoproteín, ktorý je fyziologicky produkovaný v epitelových bunkách žľazových vývodov prostaty, je prítomný aj v periuretrálnych a perianálnych žľazách. Funkčne je to serínová proteáza, za fyziologických okolností zabezpečuje skvapalnenie seminálnej tekutiny, čím uľahčuje pohyb spermií. V sére je jeho proteolytická aktivita blokována hlavne väzbou na α-1-chymotrypsín, v menšej miere na α2 makroglobulín. Určitý podiel PSA sa vyskytuje v sére vo voľnej podobe (fPSA), t. j. nenaviazaný na bielkoviny (10 – 25 %).

Zvýšenú hodnotu v sére nachádzame pri ochoreniach prostaty. Hlavne sa využíva na monitorovanie účinnosti terapie u pacientov s karcinómom prostaty. PSA nemá dostatočnú senzitivitu a špecificitu pre karcinóm prostaty. Je síce orgánovo-špecifický, ale jeho zvýšené hodnoty nachádzame aj pri benígnych ochoreniach (zápaly). Taktiež trauma alebo mechanické podráždenie prostaty (vyšetrenie per rectum, cystoskopia, kolonoskopia, transuretrálna biopsia) môžu viesť k zvýšeniu hladiny PSA s rôznou dĺžkou trvania a mierou vzostupu (tabuľka 1). Mnohé štúdie potvrdili, že percento fPSA je významne nižšie u pacientov s karcinómom prostaty v porovnaní s pacientmi s benígnym ochorením. Pomer fPSA/tPSA je významný na odlíšenie benígnej hyperplázie prostaty (BHP) od karcinómu prostaty. Výrazne zvyšuje senzitivitu a špecificitu hlavne pri hladinách tPSA 3 – 10 ug/l. Pri BHP býva tento pomer obvykle vyšší (nad 25 %), u pacientov s karcinómom je, naopak, výrazne nižší (pod 10 %).

NSE (neurón špecifická enoláza)

Ide o izoenzym enolázy, ktorá katalyzuje premenu 2-fosfoglycerátu na fosfoenolpyruvát. V normálnom stave je produkovaný nervovým a pľúcny tkanivom plodu, v dospelosti je jeho výskyt viazaný na neuróny (1) (tabuľka 1).

Zvýšenú aktivitu v sére nachádzame pri neuroblastómoch, SCLC (Small Cell Lung Cancer, malobunkový karcinóm pľúc), pri ktorých sa využíva na monitorovanie priebehu ochorenia a má aj prognostický význam. Ďalej sa využíva pri monitorovaní ochorení ako: meduloblastómy, retinoblastómy, karcinoidy, feochromocytómy. Senzitivita pri metastázach SCLC býva až 80 %. Príčiny nemalígneho zvýšenia hladiny v sére sú pľúcne a pečeneové ochorenia (1).

Falošné zvýšenie koncentrácie v sére môže byť spôsobené hemolýzou séra (uvoľnenie enolázy z erytrocytov).

CYFRA 21-1 (fragment cytokeratínu 19)

Vzhľadom na špecifický výskyt v epitelových bunkách skvamózneho (epidermoidného) typu má tento onkomarker vyššiu orgánovú špecificitu ako ostatné cytokeratínové markery TPA alebo TPS (1).

Stanovenie jeho hladiny má význam hlavne pri monitorovaní priebehu a úspešnosti terapie pacientov s epidermoidným karcinómom pľúc,

krčka maternice (spolu s SCCA), nádorov oblasti hlavy a krku, karcinómov močového mechúra. Zvýšenie hladín v sére môže byť spôsobené aj nemalígnymi ochoreniami: cirhóza pečene, chronické ochorenia obličiek, astma, infekcie respiračného traktu (1).

TPS (tkanivový polypeptidový špecifický antigén)

TPA (tkanivový polypeptidový antigén) vzniká zo solubilných fragmentov cytokeratínov 8, 18, 19. TPS je špecifická časť TPA, determinant cytokeratínu 18. Cytokeratíny sú základnou stavebnou zložkou buniek epiteliálneho pôvodu. Majú významnú úlohu pri proliferácii buniek, a preto sú aj nešpecifickými ukazovateľmi jej zmien (2).

Sú to málo špecifické markery, ich použitie v poslednom období klesá. Vhodné sú hlavne na sledovanie pacientov s karcinómom močového mechúra, karcinómom prsníka, obličiek a rôznych nediferencovaných a málo diferencovaných foriem nádorov. Nešpecificky je zvýšená jeho hladina pri niektorých chorobách pečene a infekčných ochoreniach (1).

SCCA (antigén karcinómov skvamózných buniek)

Patrí medzi onkomarkery bunkových adhézií, je to diferenciálny antigén epidermoidného tkaniva. Využíva sa na monitorovanie priebehu ochorenia pacientov s nádormi vonkajších genitálií, análneho kanála, krčka maternice, pacientov s epidermoidnými nádormi hlavy a krku a karcinómov kože.

Nemalígne príčiny zvýšenia koncentrácie sú: zápalové ochorenia pľúc, pečene, gynekologické ochorenia, renálne zlyhanie.

TK (tymidínkináza)

Patrí k enzýmom syntézy DNA. Aktivita v bunke stúpa počas jej intenzívneho delenia. Považuje sa za marker proliferácie buniek. Využíva sa hlavne na monitorovanie ochorenia a úspešnosti terapie u pacientov s hematologickými malignitami (leukémie, lymfómy, myelómy a iné), pri ktorej jej aktivita koreluje so závažnosťou ochorenia.

Nemalígne príčiny zvýšenia hladiny TK môžu byť: respiračné vírusové infekcie, zápalové ochorenia pľúc, reumatické ochorenia, herpetické infekcie, infekcie Epsteinovho-Barrovej vírusom a iné.

CgA (chromogranín A)

Je kyslý glykoproteín, tvorený 439 aminokyselinami. Nachádza sa v sekrečných granulách endokrinných a neuroendokrinných buniek. Účinkuje ako prohormón, jeho degradácia proteolýzou spôsobuje uvoľnenie biologicky aktívnych peptidov. Je užitočným markerom pre väčšinu neuroendokrinných nádorov (karcinoid, feochromocytóm, medulárne nádory štítnej žľazy, niektoré nádory hypofýzy, tumory z buniek ostrovčekov pankreasu) (1).

Zvýšené hladiny sa môžu vyskytovať aj pri malobunkových karcinómoch pľúc a karcinóme prostaty, pretože môžu obsahovať bunky s čiasťoučnou neuroendokrinnou diferenciáciou. Hladina chromogranínu A koreluje s veľkosťou tumoru, ale nie so závažnosťou symptómov. Má vyššiu senzitivitu v porovnaní s NSE a 5-HIAA.

Falošne zvýšené hodnoty môžeme pozorovať aj pri: zápaloch, renálnej insuficiencii, gastritíde typu A a liečbe inhibítormi protónovej pumpy.

Kalcitonín

Je polypeptidový hormón, produkovaný parafolikulárnymi štítnej žľazy (C-bunky). Jeho stanovenie sa využíva na sledovanie pacientov s medulárnym karcinómom štítnej žľazy. Hladina koreluje s veľkosťou tumoru aj s výskytom metastáz (3). Zvýšené hodnoty sú aj pri zvýšenej novotvorbe kostí, pri zlyhaní obličiek a chronických zápalových ochoreniach.

Tyreoglobulín (Tg)

Je glykoproteín obsahujúci jód, nachádza sa v koloide folikulárnych buniek štítnej žľazy. Je vlastne prohormón, dôležitý pri intratyreoidálnej syntéze hormónov T3 a T4.

Jeho vyšetrenie je nápomocné na monitorovanie priebehu ochorenia u pacientov s diferencovaným folikulárnym a papilárnym karcinómom štítnej žľazy. Nie je vhodný na skrining a diagnostiku. Zvýšené hladiny nachádzame aj pri Gravesovej-Basedowovej chorobe, eufunkčnej nodóznej strume alebo pri zápaloch štítnej žľazy (1).

Pri laboratórnom stanovení koncentrácie Tg môže prítomnosť protilátok proti tyreoglobulínu (aTG) ovplyvniť výsledok, keďže tieto protilátky sa viažu na tyreoglobulín a ten už potom nie je schopný reagovať v analytickej reakcii. Preto pri vyšetrení hladiny Tg sa vždy súčasne stanovuje aj koncentrácia aTG.

Indikačné obmedzenia

Predanalytické informácie

Odber:

Všetky uvedené nádorové markery vyšetrujeme zo séra. Odber je potrebné vykonať do štandardnej gélovej biochemickej skúmvky. Onkomarkery nevyžadujú špeciálne odberové a transportné podmienky. Výnimkou je iba **kalcitonín**, ktorý musí byť do laboratória dodaný do 4 hodín od odberu.

Interferencia

Hemolýza séra interferuje pri stanovení: NSE, TK, TPS.

V lipemických sérach s koncentráciou triacylglycerolov > 10,3 mmol/l nie je možné stanoviť CA 15 – 3 a koncentrácia TAG > 11,4 mmol/l interferuje pri stanovení CEA, tPSA, fPSA.

Metóda

Onkomarkery stanovujeme týmito metódami:

ECLIA (elektrochemiluminiscenčná analýza) – AFP, hCG, CA19-9, CA125, CA72-4, CYFRA21-1, NSE, HE-4, Tg;

ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) – chromogranín A, TPS, SCCA; RIA (rádioimunoanalýza) – TK;

LIA (chemiluminiscenčná analýza) – CEA, CA15-3, PSA, fPSA, kalcitonín.

Kódy vyšetrení

Vyšetrenia vykazujeme pod týmito kódmi:

AFP – 4361, HCGm – 4440, CEA – 4353, CA19-9 – 4446, CA72-4 – 4470, CA125 – 4444, NSE – 4451, tPSA – 4355, CA15-3 – 4445, CYFRA 21-1 – 4480, Tymidínkináza – 4358, SCCA – 4481, HE-4 – 44424, TPS – 4472, Chromogranín A – 4466, Kalcitonín – 4371, Tyreoglobulín – 4435.

Tabuľka 2. Poistovňa Dóvera – Usmernenie na objednávanie vyšetrení onkomarkerov, aktualizácia platná od 1. 7. 2015

Anatomická oblasť	Onkomarker	Diagnóza	Doplnená diagnóza	Odbornosť
Nádory hlavy, krku a pažeráka	SCCA	C00 – C15	D37.0	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 591; 047; 014
	CYFRA 21-1	C00 – C15	D37.0	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 591; 047; 014
	CEA	C00 – C15	D37.0	001; 010; 019; 037; 043; 048; 060; 319; 329; 350; 591; 047; 014
Nádory žalúdka	CEA	C16	D37.1	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA-19-9	C16	D37.1	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA 72-4	C16	D37.1	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
Nádory čreva	CEA	C 17 – 20	D37.2 – D37.5	001; 010; 019; 319; 043; 048; 060; 222; 350; 591; 047
	CA 19-9	C 17 – 20		001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	C 17 – 20	D37.2 – D37.5	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CEA - IgM	C 17 – 20	D37.2 – D37.5	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory pečene a žilových ciest	AFP	C 22 – 24		001; 002; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
	CEA	C 22 – 24	D37.6	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
	CA 19-9	C 22 – 24	D37.6	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
	Feritín	C 22 – 24		001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
Nádory pankreasu	CA 19-9	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CEA	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	NSE	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory pľúc a pleury	CEA	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CYFRA 21-1	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	NSE	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CA125	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory hrtana	SCCA	C32	D38.0	014; 019; 591; 319; 043; 047
	CYFRA 21-1	C32	D38.0	014; 019; 319; 591; 043; 047
	CEA	C32	D38.0	014; 019; 319; 591; 043; 047
Nádory prsníka	CA 15-3	C50	D48.6	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047
	CEA	C50	D48.6	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047
Nádory krčka maternice a vonkajších genitálií	SCCA	C51 – 53	D39.7	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CEA	C51 – 53	D39.7	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CYFRA 21 – 1	C51 – 53	D39.7	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory tela maternice	HE – 4	C54 – 55	D39.0	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA 125	C54 – 55	D39.0	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory ovárií	CA 125	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	HE – 4	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA 72 – 4	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA 19 – 9	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	AFP	C56		009; 019; 229; 591; 043; 047
	HCG	C56		009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory testes	AFP	C62		012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	HCG	C62		012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	LDH	C62		012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory prostaty	PSA	C61	D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	f – PSA**	C61	N40; D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	CEA	C61	D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	CgA	C61	D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory obličiek a močových ciest	CEA	C64 – 66	D41.0 – D41.9	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	CgA	C64 – 66	D41.0 – D41.9	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	CYFRA 21 – 1	C64 – 66	D41.0 – D41.9	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	beta2 – mikroglobulín	C64 – 66		001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
Nádory nadobličiek	CgA	C74	D44.1	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047
	NSE	C74	D44.1	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047
Nádory kože	Proteín S – 100	C43, C44	D48.5	018; 019; 591; 043; 047
	SCCA	C43, C44	D48.5	018; 019; 591; 043; 047

Nádory spojiva	TK	C40 – 41, 49		018; 019; 011; 591; 043; 047
Nádory nervového tkaniva	NSE	C70 – 72	D42.0 – 43.9	004; 019; 037; 545; 591; 043; 047
Hematologické nádory	beta2 – mikroglobulín	C81 – 96		019; 031; 043; 329; 591; 047
	Timidín kináza (TK)	C81 – 96		019; 031; 043; 329; 591; 047
	Feritín	C81 – 96		019; 031; 043; 329; 591; 047
Nádory hypofýzy	PRL	C75		019; 037; 043; 064; 591; 047
	CgA	C75	D44.3	019; 037; 043; 064; 591; 047
Nádory príštítnych teliesok	Parathormón (PTH)	C73		019; 043; 064; 591; 047
	CgA	C75	D44.2	019; 043; 064; 591; 047
Nádory štítnej žľazy	Tyreoglobulín (TG)	C73	D44.0	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	Kalcitonín (CT)	C73		001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	CEA	C73	D44.0	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	CgA	C73	D44.0	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047

NEONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY

Anatomická oblasť	Názov onkomarkeru	Diagnóza výkonu	Odbornosť
Nádory ovárií	Ca 125	Z01; Z12.8; Z80.4	009; 229
Nádory prostaty	PSA	Z01; Z12.5; N40	012; 322

Legenda: **len pri hodnote tPSA 4 – 10 ng/ml

Tabuľka 3. Usmernenie VŠZP na objednávanie onkomarkerov platné od 1. 7. 2011

Anatomická oblasť	Onkomarker	Odbornosť
Nádory hlavy a krku	CEA	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 047; 014
	SCCA	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 047; 014; 591
	CYFRA 21 – 1	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 047; 014; 591
Nádory žalúdka	CEA	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA19 – 9	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA72 – 4	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047; 009; 154; 229; 329
Nádory čreva	CEA	001; 010; 019; 319; 043; 048; 060; 222; 350; 047
	CA19 – 9	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	001; 010; 019; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	Feritín	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory pečene a žlčových ciest	AFP	001; 002; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047; 329; 007; 064; 062; 051; 031; 025; 012; 009; 008; 006; 003; 332; 331; 323; 302; 289; 229; 156; 154; 130; 109; 107; 322
	CEA	001; 010; 019; 319; 222; 350; 043; 048; 060; 047; 003; 009; 012; 014; 037; 059; 063; 064; 114; 156; 271; 329
	CA19 – 9	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; ;043; 048; 060; 007; 009; 154; 229
	Feritín	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047; 329
Nádory pankreasu	CEA	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 043; 060; 047
	CA19 – 9	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	001; 010; 019; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047; 003; 064; 153; 229; 322; 329
	NSE	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047; 329
Nádory pľúc a pleury	CYFRA21 – 1	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CA125	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047; 009; 017; 153; 156; 229; 329
	CgA	001; 003; 019; 350; 591; 043; 060; 047
	NSE	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047; 329
	CEA	001; 003; 019; 319; 350; 043; 060; 047
Nádory hrtana	CEA	014; 019; 319; 043; 047
	CYFRA21 – 1	014; 019; 591; 319; 043; 047
	SCCA	014; 019; 591; 319; 043; 047
Nádory prsníka	CEA	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047
	CA15 – 3	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047; 017; 239;
Nádory krčka maternice a vonkajších genitálií	CEA	009; 019; 229; 043; 047
	CYFRA21 – 1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	SCCA	004; 019; 037; 545; 591; 043; 047; 104; 329

Nádory tela maternice	CA125	009; 019; 229; 591; 043; 047
	HE – 4	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory ovárií	AFP	009; 019; 229; 591; 043; 047; 329; 007
	CA125	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA19 – 9	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA72 – 4	009; 019; 229; 591; 043; 047
	HCG	009; 019; 229; 591; 043; 047; 064
	HE – 4	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory testes	AFP	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047; 329; 007
	HCG	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047; 064; 062; 025; 017; 010; 009; 008; 007; 001; 323; 302; 289; 229; 153; 109
	LDH	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory prostaty	CEA	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	CgA	012; 019; 322; 591; 043; 047
	PSA	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	f – PSA	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory obličiek a močových ciest	CEA	001; 012; 019; 063; 322; 043; 060; 047
	CYFRA21 – 1	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	CgA	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	β2M	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047; 007; 031; 109; 163; 329;
Nádory nadobličiek	CgA	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047
	NSE	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047; 329
Nádory kože	SCCA	018; 019; 591; 043; 047; 060; 037; 014; 010; 009; 001; 350; 329; 319; 229; 114
	S – 100	329; 331; 591; 013; 018; 019; 025; 043; 047; 116; 132
Nádory spojiva	TK	018; 019; 011; 591; 043; 047
Nádory nervového tkaniva	NSE	004; 019; 037; 545; 591; 043; 047; 104; 329
Hematologické nádory	Feritín	019; 031; 043; 329; 591; 047
	TK	019; 031; 043; 329; 591; 047; 007; 011; 018; 108; 116; 007
	β2M	019; 031; 043; 329; 591; 047
Nádory hypofýzy	CgA	019; 037; 043; 064; 591; 047
	PRL	019; 037; 043; 064; 591; 047; 017; 009; 007; 005; 001; 289; 153; 012; 105
Nádory prŕštŕitnych teliesok	CgA	019; 043; 064; 591; 047
	PTH	019; 043; 064; 591; 047; 063; 062; 060; 049; 046; 045; 014; 011; 010; 009; 007; 001; 163; 155; 153; 145; 114; 108
Nádory ŕitnej žľazy	CEA	001; 019; 043; 064; 350; 047
	CgA	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	Kalcitonín	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047; 060; 045; 011; 153; 145; 108
	Tg	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047; 060; 050; 031; 020; 009; 008; 007; 329; 153

NEONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY

Anatomická oblasť	Názov onkomarkeru	Diagnózy	Odbornosť
Nádory ovárií	CA125	Z01; Z12.8; Z80.4	009; 229
Nádory prostaty	PSA	Z01; Z12.5; N40	012; 322

Tabuľka 4. Referenčné hodnoty

Onkomarker	Skratka	Jednotka	Vek	Referenčné hodnoty		Frekvencia vyšetrenia	Materiál
				Muž	Žena		
AFP	S – AFP	kIU/l	6 T	0,5 – 15	0,5 – 15	denne	sérum
			1 R	521	521		
			15 R	0,5 – 63,91	0,5 – 63,91		
			99 R	0,5 – 6,64	0,5 – 6,64		
CEA	S – CEA	ug/l		0 – 2,5	0 – 2,5	denne	sérum
CA19 – 9	S – CA19 – 9	kIU/l		0 – 34	0 – 34	denne	sérum
CA72 – 4	S – CA72 – 4	kIU/l		0,2 – 7	0,2 – 7	denne	sérum
CA125	S – CA125	kIU/l		0 – 35	0 – 35	denne	sérum
CA15 – 3	S – CA15 – 3	kIU/l		0 – 32,4	0 – 32,4	denne	sérum

CYFRA21 – 1	S – CYFRA	ug/l		0 – 3,3	0 – 3,3	denne	sérum	
Neurón špecifická enoláza	S – NSE	ug/l		0 – 16,3	0 – 16,3	denne	sérum	
Prostatický špecifický antigén – celkový	tPSA	ug/l	40 R	0,01 – 1,40		denne	sérum	
			50 R	0,01 – 2,01				
			60 R	0,01 – 3,10				
			70 R	0,01 – 4,10				
			99 R	0,01 – 4,40				
Pomer fPSA/tPSA	fPSA/tPSA	%		negat > 25 % pozit < 10 %		denne	výpočet	
Humánný choriogonadotropný hormón	S – hCGm	IU/l		0 – 2,6		denne	sérum	
			premenopauza		0 – 5,3			
			postmenopauza		0 – 8,3			
Antigén karcinómov skvamózných buniek	S – SCCA	ug/l		0 – 1,5	0 – 1,5	1 x 2 týždne	sérum	
Ľudský epididymálny proteín 4	S – HE – 4	pmol/l	40 R		0 – 60	denne	sérum	
			40 – 59 R		0 – 76			
			60 – 69 R		0 – 83			
			> 70 R		0 – 104			
Tkanivovo špecifický antigén	S – TPS – cyk18	IU/l		0 – 80	0 – 80	1 x 2 týždne	sérum	
Chromogranín A	S – Chromogranín A	ug/l		0 – 100	0 – 100	1 x 2 týždne	sérum	
Kalcitonín	S – kalcitonín	pmol/l		0 – 2,5	0 – 1,5	1 x týždenne		
Tyreoglobulín	S – Tg	ug/l		3,5 – 77	3,5 – 77	denne	sérum	
Tymidínkináza	S – TK	IU/l		0 – 5	0 – 5	1 x mesačne	sérum	
ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algoritm)	ROMA prem	%	premenopauz. ž		vysoké riziko ≥ 11,4	denne	výpočet	
	ROMA postm		postmenop. ž.		nízke riziko < 11,4 vysoké riziko ≥ 30 nízke riziko < 30			

Záver

Malígne nádory majú v súčasnosti narastajúcu incidenciu v populácii a sú častou príčinou úmrtí. Keďže terapeutické postupy sú účinné hlavne v začiatkových štádiách ochorenia, je snaha odhaliť nádorové ochorenie čo najskôr. Napriek tomu, že mnohé onkomarkery nie sú vhodné na použitie na primárnu diagnostiku ochorenia, sú viaceré možnosti ich využitia, o ktorých je vhodné vedieť.

Dostupnosť vyšetrenia

Väčšina parametrov je vyšetřovaná v oboch centrálnych laboratóriách (Bratislava aj Košice). Onkomarkery SCCA, TPS a TK sa vyšetřujú len v Centrálnom laboratóriu v Bratislave.

Literatúra

1. Doporučení České společnosti klinické biochemie (ČSKB ČLS JEP) České onkologické společnosti (ČOS ČLS JEP) České společnosti nukleární medicíny (ČSNM ČLS JEP) – sekce imunoanalytických metod k využití nádorových markerů v klinické praxi [online]. Available from: <http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/TM/TM_dopor.pdf>.

2. Kaušitz J. Význam a postavenie nádorových markerov v skríningu, diagnostike a sledovaní pacientov v onkológii. *Onkológia* (Bratisl.), 2006;1(3):155-158.

3. Masopust J. *Klinická biochemie- požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. 1.vydání. Část II. Praha: Karolinum, 1998. 573-621 s.

4. Turecký L. CA125 a význam jeho vyšetřovania v gynekológii. *Praktická gynekológia*. 2007;11(3):138-143.

5. Racek J, et al. *Klinická biochemie*. První vydání. Praha: Galén, Karolinum, 1999: 234-240 s.

6. <http://www.diag.cz/uploads/letak-ovarialni-marker-HE4.pdf>

MUDr. Silvia Kutišová
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava
silvia.kutisova@medirex.sk